

臺中榮總藥訊

VGHTC Drug Bulletin



(04)23592525

發行人：傅雲慶 總編輯：陳秀美

編輯：朱裕文、劉兆鴻、董侑淳、鄭景耀、黃宇芊、王珮庭、陳佑甜

地址：台中市西屯區臺灣大道四段 1650 號 藥學部

網址：<http://www.vghtc.gov.tw/>

電子信箱：phar@vghtc.gov.tw

創刊日期：八十三年一月二十日

專題報導

僵直性脊椎炎的藥物治療新趨勢： 從 NSAIDs 到 JAK 抑制劑的臨床應用

黃宇芊 藥師

前言

僵直性脊椎炎 (Ankylosing spondylitis, AS) 屬於中軸性脊椎關節炎 (axial spondyloarthritis, axSpA) 的一種，是一種慢性自體免疫性發炎疾病，主要侵犯脊椎及薦腸關節 (sacroiliac joint) 處有明顯發炎及沾黏現象。中軸性脊椎關節炎是一個廣泛的總稱，包含了僵直性脊椎炎 (即有放射線影像學變化的中軸性脊椎關節炎) 和沒有放射線影像學變化的中軸性脊椎關節炎。它可能同時伴隨中軸、周邊和關節外表現。[1-2] 過去因病人脊椎出現骨性沾黏與彎曲變形，俗稱「竹竿病」。典型症狀為慢性下背痛與晨僵，

若未及時治療，病程進展可能導致脊椎僵硬、活動受限，甚至駝背變形，對生活品質造成重大影響。本文進行治療藥物的選擇建議與新說明

流行病學

僵直性脊椎炎在各國間的盛行率，根據全球流行病學數據，北美洲的盛行率為每 10,000 人中 31.9 例，亞洲則為 16.7 例。[3] 多好發於年輕族群，高達 92% 的病人在 45 歲前發病，發病高峰落在 20 至 30 歲間。男性發病率較高，約為女性的 2 至 3 倍 [4]。

臨床症狀

臨床表現可能同時伴隨中軸、周邊和關節外表現，以中軸骨骼疼痛與下背痛最為常見；通常以兩側薦腸關節處為主，下背疼痛除疼痛症狀之外，常伴隨以下 3 個特徵：(1) 晨間僵硬至少 30 分鐘 (2) 休息無法改善症狀，活動後則可緩解 (3) 夜間疼痛加劇。

AS 導致的下背痛為發炎性背痛 (Inflammatory back pain, IBP)，嚴重時疼痛可延伸至胸椎、頸椎、臀部區域，使病人的行動受到嚴重限制。除了中軸脊椎疼痛外，部分病人周邊關節亦會有發炎現象，例如好發於腳後跟的接骨點炎 (enthesitis) 和足底的指趾炎 (dactylitis)。部分病人同時會合併關節外的症狀；如：眼睛、心臟、肺臟、腸道、皮膚和腎臟等都是可能受侵犯，其中又以虹彩炎 (Anterior uveitis)、發炎性腸道疾病 (Inflammatory bowel disease, IBD) 和乾癬 (Psoriasis) 最為常見[5]。

治療策略

主要的治療目標為緩解症狀、減緩脊椎骨骼的結構破壞，進而維持正常社會參與及生活品質。根據 2022 年國際脊椎關節炎評估協會 (Assessment of Spondyloarthritis international Society, ASAS) 和歐洲抗風濕病聯盟 (European League Against Rheumatism, EULAR) 共同發佈更新的治療指引，分為非藥物及藥物治療，兩者皆佔據重要的角色。

非藥物治療強調病人應接受僵直性脊椎

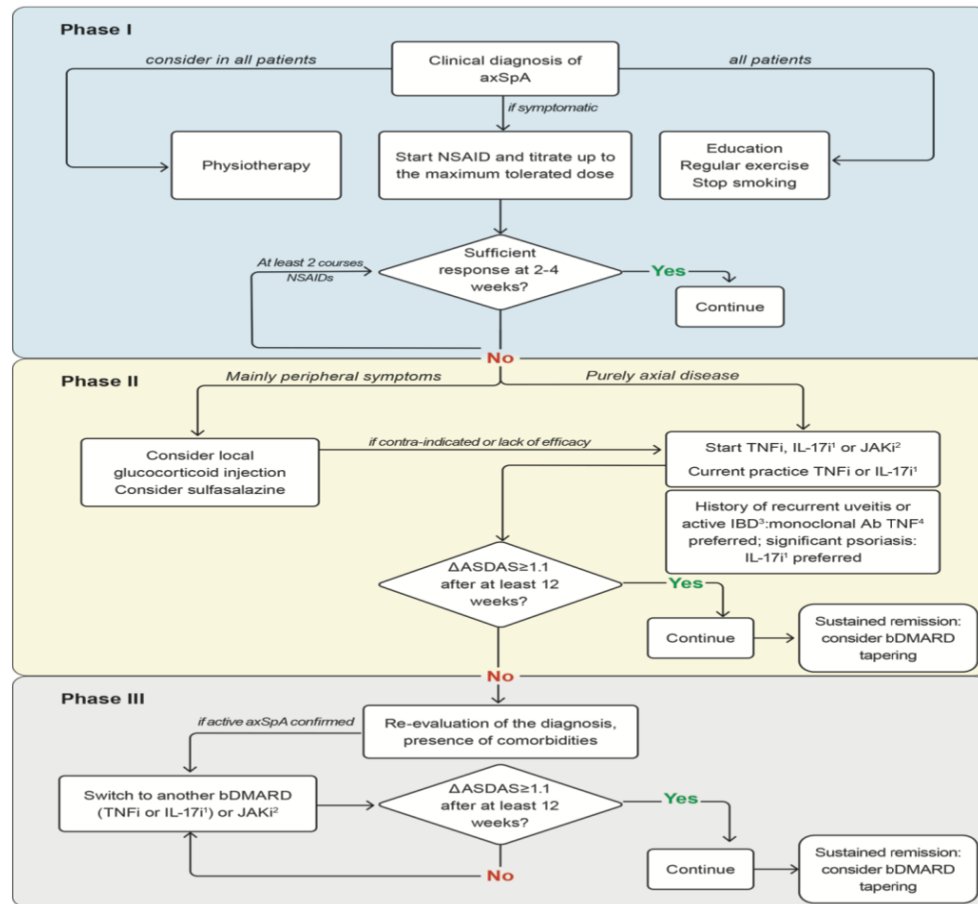
炎的照護衛教及規律的運動和復健以及戒菸。適度適量的運動，可幫助病人增加肌力與關節活動，減少脊椎發生沾黏現象；建議可選擇不會增加關節負擔的運動，例如游泳、快走、慢跑等。病人須切記「一定要動，愈不動，身體愈痛」！此外，吸菸是造成脊椎發炎及加速病程的危險因子，雖然目前無法確切得知戒菸對於 AS 病情改善的好處，但整體健康考量下，仍建議病人須戒菸[1]。

藥物治療目前分為非類固醇類抗發炎藥物 (NSAIDs) 和疾病修飾抗風濕病藥物 (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs)，包括傳統合成類 (conventional synthetic DMARDs)、生物製劑類 (biologic DMARDs) 與標靶合成類 (targeted synthetic DMARDs)。在 ASAS-EULAR 共同更新的治療指引中，首選用藥為 NSAIDs，治療無效才進一步使用 DMARDs (圖 1)。

AS 中之「單純中軸性僵直性脊椎炎」(purely axial spondyloarthritis) 為中軸性脊椎關節炎且僅影響中軸部位，而沒有周邊關節或其他關節外表現，傳統合成類 DMARDs 通常不建議使用。以下分別說明各類藥物：

(1) 非類固醇類抗發炎藥物 (NSAIDs)

NSAIDs 用以控制疼痛與發炎反應，病人需規律服用藥物，而非感到疼痛才服藥。治療建議為規律服用 2 至 4 週，若無效則可更換另一類 NSAIDs 服用 2 至 4 週；若還是治療效果不佳，才會再考慮加上後線藥物。若病人在總共 4 週內使用了至少兩種最大劑量的 NSAIDs 後仍反應不佳，且持續有高疾病活動度 (ASDAS 評分 ≥ 2.1)，則符合進入下



圖一、僵直性脊椎炎的治療流程圖[1]

一階段治療的資格。[1] 傳統 NSAIDs 與選擇性 COX-2 抑制劑（如 celecoxib 與 etoricoxib）在療效上無顯著差異，但考量長期使用的胃腸副作用，COX-2 抑制劑常為較佳選擇。[6]

(2) 傳統合成類 DMARDs (csDMARDs)

當 NSAIDs 治療無效時，可考慮進入下一線治療。csDMARDs（如 sulfasalazine）對周邊關節炎有效，可減緩免疫反應以及對周邊關節的破壞，對疼痛緩解也有幫助；然而對於單純軸性 AS 的病人，通常不建議使用 csDMARDs，因為其缺乏療效。[1]臨床使用 sulfasalazine 會從低劑量開始使用，每日 1 顆逐漸增量至每日早晚各 2 顆；病人服用後可能會有腸胃不適、頭痛、皮膚過敏、精子減少

等副作用，但停藥後即可恢復。

(3) 生物製劑類 DMARDs (bDMARDs)

若病人為單純中軸性 AS 或 csDMARDs 效果不佳且疾病仍處於高度活動時（ASDAS $\geq$ 2.1），則建議病人可施打生物製劑（bDMARDs）。[1]目前核准用於治療 AS 的生物製劑包含兩大類，分別為抗腫瘤壞死因子（TNF- α inhibitor）（表一）與介白質-17 抑制劑（IL-17 inhibitors）（表二），二者可精準抑制細胞激素，達到較強的抑制發炎效果。可有效延緩病程發展，降低病人疼痛感，並且保護骨骼避免遭受破壞。常用的 TNF- α 抑制劑包括 infliximab、adalimumab、golimumab、etanercept 與 certolizumab pegol。

表 1、本院可用於治療 AS 的 TNF- α inhibitor 品項

藥物	商品名	途徑	用法用量	常見副作用
Infliximab	Remicade inj 100mg	靜脈注射	5mg/kg 第 0,2,6 週，之後 5mg/kg 每六週一次	上呼吸道感染、紅疹、腹痛、頭痛、噁心
Adalimumab	Humira inj 40mg/0.4mL Idacio inj 40mg/0.8mL (pre-filled pen)	皮下注射	40mg 每 2 週一次	上呼吸道感染、注射部位疼痛、紅疹、頭痛、
Golimumab	Simponi inj 50mg/0.5mL Simponi inj 100mg/1mL (pre-filled syringe)	皮下注射	50mg 每 4 週一次	上呼吸道感染、肝功能異常、注射部位疼痛
Certolizumab pegol	Cimzia inj 200mg/1mL	皮下注射	400mg 第 0,2,4 週，之後 200mg 每 2 週一次 或 400mg 每 4 週一次	上呼吸道感染、泌尿道感染、關節疼痛
Etanercept	Enbrel inj 25mg/0.5mL Erelzi inj 50mg/1mL	皮下注射	25mg 一週 2 次 或 50mg 每週一次	上呼吸道感染、注射部位紅斑

表 2、本院可用於治療 AS 的 IL-17 inhibitors 品項

藥物	商品名	途徑	用法用量	常見副作用
Secukinumab	Cosentyx inj 150mg/1mL	皮下注射	150 mg 第 0, 1, 2, 3, 4 週，之後 150mg 每 4 週一次或 300mg 每 4 週一次 (高疾病活動度)	上呼吸道感染、鼻咽炎、腹瀉
Ixekizumab	Taltz inj 80mg/1mL	皮下注射	160mg 第 0 週，之後 80mg 每 4 週一次	上呼吸道感染、注射部位疼痛、噬中性白血球低下
Brodalumab	Lumicef SC inj 210mg/1.5mL	皮下注射	210mg 第 0,1,2 週，之後 210mg 每 4 週一次	頭痛、關節炎、嚴重感染、疲倦、腹瀉

表 3、本院可用於治療 AS 的 JAK inhibitor 品項

藥物	商品名	途徑	用法用量	常見副作用
Upadacitinib	Rinvoq ER tab 15mg	口服	15 mg 每日一次	上呼吸道感染、噁心、發燒、咳嗽
Tofacitinib	Xeljanz f.c. tab 5mg Xeljanz XR tab 11mg	口服	5mg 每日二次	上呼吸道感染、鼻咽炎、泌尿道感染、頭痛、血脂異常

certolizumab pegol (Cimzia®) 因其無 Fc 片段結構，無法穿越胎盤，是唯一可於懷孕與哺乳期間使用的 TNF- α 製劑。[7] IL-17 抑制劑則包括 secukinumab、ixekizumab 與 brodalumab，臨床表現也顯著，特別適用於合併乾癬的病人。但使用 TNF- α inhibitor 及 IL-17 inhibitors 皆需注意因免疫抑制而誘發的感染症狀，故在使用前要針對 B 型與 C 型肝炎帶原及肺結核的病人進行風險評估。[2]

使用生物製劑者需定期追蹤療效，若病人使用後無明顯副作用，建議一次療程為 12 週，12 週後目標為 ASDAS 降低 ≥ 1.1 分。經醫師評估後，若療效顯著則可繼續使用，但若效果不彰，則建議嘗試更換為其他類型的 bDMARDs 繼續施打 12 週，持續嘗試到有效果為止[1]。

目前尚無足夠證據支持哪個生物製劑為較佳選擇，根據最新指引更新，建議可藉由病人的相關併發症來選擇藥品類型，讓用藥選擇更有方向。若病人合併有發炎性腸道疾病或虹彩炎，建議優先選擇 TNF- α inhibitor；若合併有乾癬症狀，則建議選擇 IL-17 inhibitors，以此有效控制 AS 主要症狀及其衍伸的併發症[1]。

(4) 標靶合成類 DMARDs (tsDMARDs)

有別於前者生物製劑皆為注射劑型，口服標靶合成類 DMARDs 成為新選項。Janus kinase (JAK) inhibitors 為口服小分子標靶藥物，可抑制體內 JAKs 酵素，進而影響細胞激素或生長因子於細胞膜受體間的傳遞，達到免疫抑制的效果。例如 upadacitinib 與

tofacitinib 屬此類(表 3)，具免疫調節作用且為口服製劑，對無法耐受注射或 bDMARDs 療效不佳者提供另一選擇。但相較於生物製劑，JAK inhibitors 用於 AS 病人的研究資料相對較少，需特別注意心血管事件與帶狀皰疹風險，建議 50 歲以上具心血管疾病風險者或 65 歲以上病人避免使用，並應先評估感染風險再開始治療。[1]

結論

僵直性脊椎炎雖屬慢性非致命性疾病，但其對生活品質與功能造成之損害不容忽視。隨著治療藥物的選擇日益多元，臨床藥師可於用藥建議、副作用監測、用藥衛教與併發症管理中扮演重要角色，協助病人達到最佳治療效果與長期控制。

參考文獻

1. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. Ann Rheum Dis. 2023;82(1):19-34.
2. <uptodate-Treatment of axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis) in adults - U.pdf>.
3. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing

- spondylitis. *Rheumatology* (Oxford). 2014;53(4):650-7.
4. Boel A, Lopez-Medina C, van der Heijde D, van Gaalen FA. Age at onset in axial spondyloarthritis around the world: data from the Assessment in SpondyloArthritis international Society Peripheral Involvement in Spondyloarthritis study. *Rheumatology* (Oxford). 2022;61(4):1468-75.
 5. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *N Engl J Med*. 2016;374(26):2563-74.
 6. Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S, Landewe RB, Buchbinder R, Falzon L, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(7):CD010952.
 7. Clowse MEB, Scheuerle AE, Chambers C, Afzali A, Kimball AB, Cush JJ, et al. Pregnancy Outcomes After Exposure to Certolizumab Pegol: Updated Results From a Pharmacovigilance Safety Database. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(9):1399-407.

 專題報導

抗磷脂質症候群的藥學觀點： 病理機轉與治療策略探析

王珮庭 藥師

前言

抗磷脂質症候群 (Antiphospholipid Syndrome, APS) 是一種自體免疫性疾病，病人體內會產生抗磷脂抗體 (antiphospholipid antibodies, aPL)，進而造成血管相關病變及妊娠併發症。[1] 其可為原發性，也可能繼發於其他自體免疫疾病，其中最常見的全身性紅斑狼瘡 (Systemic Lupus Erythematosus, SLE) 約佔所有 APS 個案的 40%。[2]

根據臺灣全民健康保險研究資料庫統計，自 2000 年至 2013 年間，臺灣 APS 的發生率逐年上升，由每萬人年 4.87 例上升至 6.49 例 [3]。女性罹患的比例約為男性的五倍，顯示此疾病的性別差異性明顯。[4] 儘管其整體盛行率不高但由於可能引發嚴重的血管事件與妊娠併發症，在免疫風濕科與婦科臨床診療中具高度臨床重要性，特別是約有小於 1% 的病人可能進展為致命的災難性 APS (Catastrophic APS, CAPS) [2]。目前尚未建立臨床治療指引，藉此將進一步探討疾病的治療策略。

病理與致病機轉

目前可能的 APS 致病機轉被認為與 β_2 糖

蛋白 I (β_2 -glycoprotein I, β_2 GPI) 依賴性的抗磷脂抗體有密切關聯，依臨床症狀可分成血栓型，與流產或早產。兩者致病抗體可能相同，卻會因不同的致病機轉導致症狀上的差異。[5] (表 1、表 2)。

在血栓型 APS 中，aPL 需結合經活化的內皮細胞表面上的 β_2 GPI，並透過補體途徑與凝血因子的交互作用，引發血小板活化與血栓形成。血栓型 APS 的致病過程與「二次打擊假說 (second-hit hypothesis)」有關 (圖 1) [6]，僅有一次打擊並不會引起症狀，要符合兩次的打擊才會引起發炎及血栓路徑。意即單有抗體尚不足以致病，仍需其他誘發因子如感染、手術或靜脈淤滯共同作用，方能啟動完整的發炎與凝血級聯反應，並形成血栓。此現象也說明為何在健康個體中抗磷脂抗體 (aPL) 盛行率可達 1-5%，但並未出現臨床症狀。[7]

至於流產或早產型 APS，則因胎盤組織本身高度表現 β_2 GPI，使得 aPL 可直接作用於滋養細胞與蜕膜內皮細胞，不需第二次打擊即可引發胎盤血栓、細胞凋亡與血管生成障礙，進而導致流產、早產與子癰前症等併發

表 1. 抗磷脂抗體所介入的血栓機轉[5]

破壞液相凝血過程

- 干擾天然抗凝血物質
- 干擾抗凝血蛋白 C (又稱維生素 K 依賴性蛋白 C) 的活化*
- 干擾 Annexin A5 的功能*
- 抑制纖維蛋白溶解作用

干擾凝血級聯反應相關的細胞功能

- 內皮細胞擾動*
- 誘導循環單核球表現組織因子 (Tissue Factor) *
- 血小板活化*

補體系統活化*

*包含抗 $\beta 2$ 糖蛋白 I 抗體 (anti- $\beta 2$ glycoprotein I antibodies, anti- $\beta 2$ GPI antibodies) 的參與

表 2. 抗磷脂抗體所導致的流產或早產機轉[5]

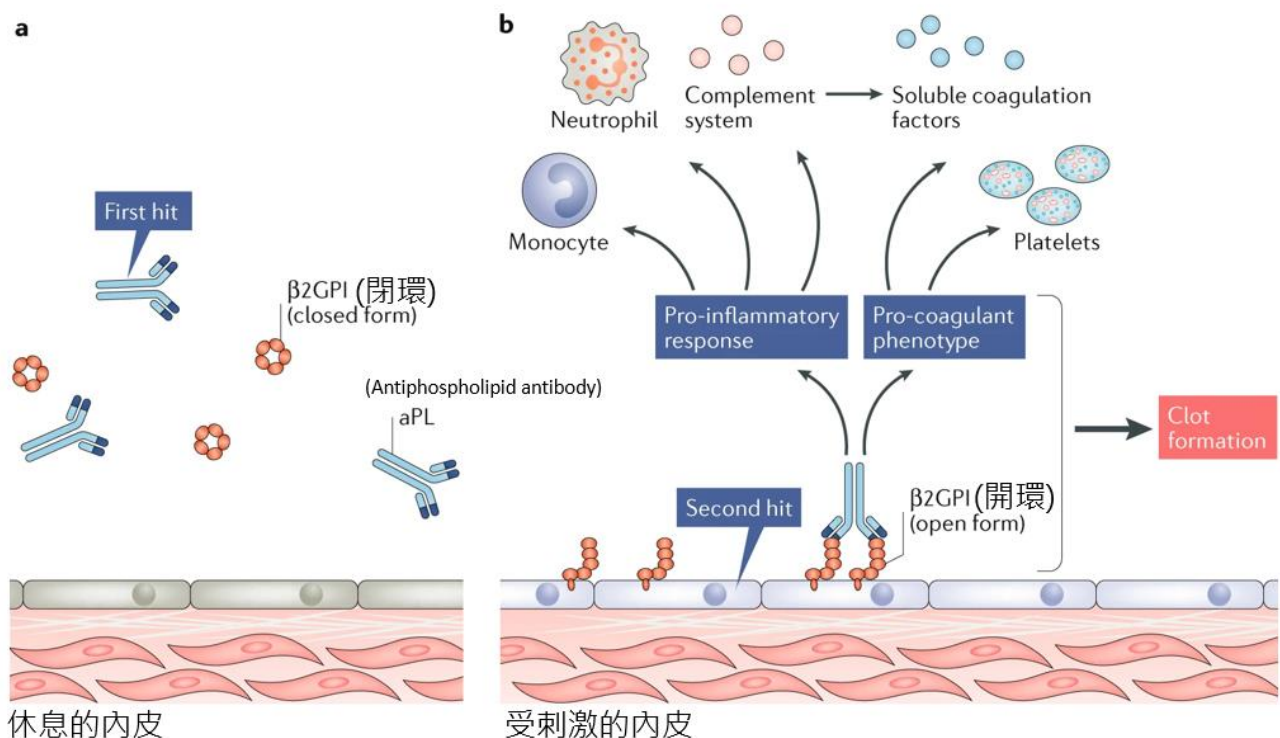
被認為與抗 $\beta 2$ 糖蛋白 I 抗體 (anti- $\beta 2$ glycoprotein I antibodies, anti-B2GPI antibodies) 有關

- 胎盤組織血栓形成
- 急性發炎反應
- 抑制合胞體-滋養層的分化
- 誘導蜕膜細胞呈現發炎型態

補體系統活化

其他機轉

- 胚胎及/或胎盤細胞凋亡

圖 1. 血管中 $\beta 2$ GPI 依賴性抗磷脂抗體 (aPL) 介導的可能致病機制[6]

在血管中， $\beta 2$ 糖蛋白 I ($\beta 2$ GPI) 依賴性抗磷脂抗體 (aPL) 其存在代表血塊形成的「第一次打擊」不與血循環中的 $\beta 2$ GPI (閉合形式) 結合，而僅與細胞膜上存在的開放形式的分子結合。在休息的內皮細胞上檢測不到 $\beta 2$ GPI (a 部分)，而在受刺激的內皮細胞上存在大量相同的分子 (代表「第二次打擊」，例如感染、機械性損傷或靜脈淤滯) (b 部分)。 $\beta 2$ GPI 依賴性抗磷脂抗體與內皮細胞上的 $\beta 2$ GPI 結合 (主要透過免疫顯性結構域 1 (D1) 抗原決定基)，引發促凝血和促發炎表型，進而誘導血小板黏附與嗜中性球活化。單核細胞可以參與發炎表型，也可能透過 aPL 與其表面的 $\beta 2$ GPI 結合直接活化。aPL 也會觸發補體系統活化；補體成分與凝血級聯反應，導致血塊形成。血循環中的 aPL 也可能對凝血級聯反應本身產生額外的影響。

症。來自不同實驗模型的證據表明，非血栓機制在誘發胎盤缺陷方面發揮重要作用 (圖

2)，而胎盤缺陷被認為是懷孕期間發病的主要原因[6]。

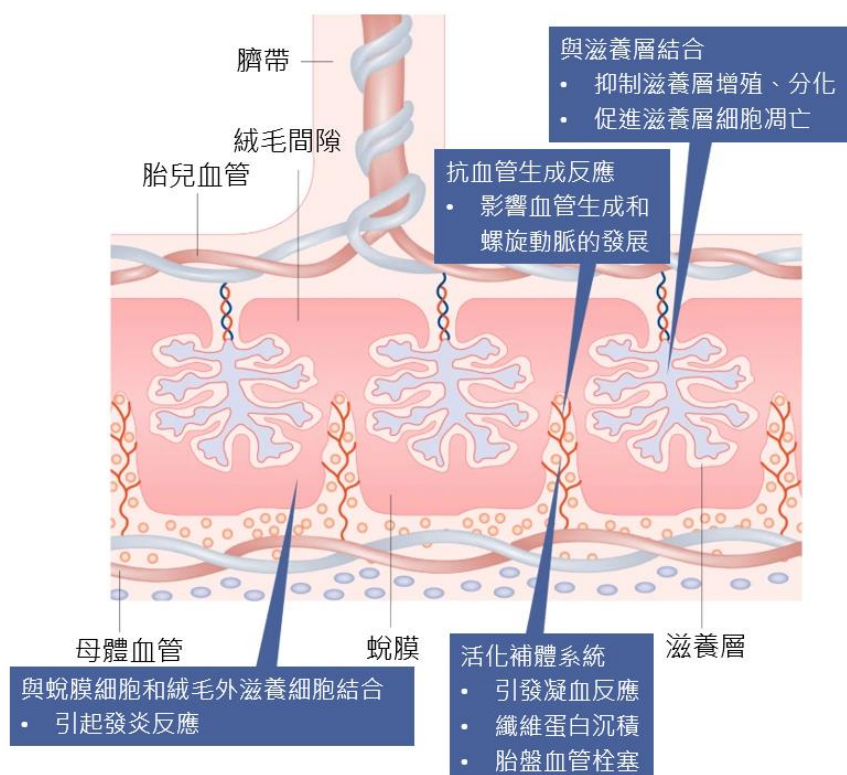


圖 2. 胎盤中 $\beta 2$ GPI 依賴性抗磷脂抗體 (aPL) 介導的可能致病機制[6]

在胎盤中，開放形式的 $\beta 2$ 糖蛋白 I ($\beta 2$ GPI) 存在於蜕膜內皮、絨毛和絨毛外滋養細胞上，並且可以與 aPL 相互作用。結合後的抗體可以產生各種作用。這些抗體可能會活化補體，進而與凝血系統相互作用，導致纖維蛋白沉積和胎盤血管血栓形成。此外，相同的抗體會影響血管生成和螺旋動脈發展；與滋養層細胞結合，抑制這些細胞的增殖和分化並誘導細胞凋亡；並與蜕膜細胞和絨毛外滋養細胞結合，引起發炎反應。

臨床症狀[2]

典型臨床症狀可分為靜脈與動脈血栓以及懷孕相關併發症，然而也有些侵犯其他器官的非典型症狀出現。

靜脈與動脈血栓症狀中，APS 最常見的靜脈表現是深層靜脈栓塞 (Deep Vein Thrombosis, DVT)，可能導致肺栓塞，進而引起肺動脈高壓。任何其他部位都可能發生靜脈血栓形成，包括骨盆、腎臟、腸系膜、肝臟、門靜脈、腋窩、眼部、矢狀靜脈和下腔靜脈。而 APS 最常見的動脈表現是短暫性腦缺血事件 (Transient ischemic events, TIEs) 或缺血性中風，動脈血栓形成的其他部位可能包括視網膜、臂動脈、冠狀動脈、腸系膜動脈和周邊

動脈。由於動脈血栓形成的復發風險較高，因此其預後較差。

懷孕併發症中流產是很常見的，尤其是在懷孕中期或晚期。其他懷孕相關併發症包括子癰前症、胎兒窘迫、早產、子宮內生長遲緩、胎盤功能不全、胎盤早期剝離和 HELLP 症候群 (溶血、肝酵素升高、血小板低下)。

此外，部分病人也會出現非典型表現，例如皮膚最常見的網狀青斑 (Livedo reticularis)，其他症狀例如皮膚潰瘍、甲襞梗塞、指 (趾) 壞疽、表淺血栓型靜脈炎和壞死性紫斑。心臟瓣膜出現增厚、結節和贅生物常見於二尖瓣和主動脈瓣，可能會導致逆流

或狹窄。血小板減少症 (Thrombocytopenia) 則有超過 15% 的 APS 案例。神經系統併發症最常見的包括暫時性腦缺血事件 (Transient ischemic events, TIEs) 和缺血性中風。其他如深層靜脈栓塞 (Deep vein thrombosis, DVT) 引起的肺動脈血栓栓塞並可能導致肺動脈高壓。腎臟高血壓、蛋白尿和繼發於血栓型微血管病變的腎衰竭；甚至感音神經性聽力受損而導致突發性耳聾，與視網膜動脈或靜脈阻塞導致失明。由於部分病人僅表現單一症狀，易與其他疾病混淆，因此臨床診斷必須依循標準化的分類準則。

診斷

依據 revised Sapporo classification criteria[8]分類標準，需同時具備至少一項臨床標準（例如血管栓塞或懷孕併發症）與一項實驗室標準（例如持續性的抗心磷脂抗體、抗 β 2GPI 或狼瘡抗凝血因子陽性），且抗體陽性結果需間隔 12 週以上重複檢測，排除暫時性的抗體上升，方能確立診斷。抗磷脂抗體中與 APS 疾病診斷相關者有以下三種：抗 β 2 糖蛋白 I (anti- β 2 glycoprotein I, anti- β 2GPI) 抗體、抗心磷脂 (anti-cardiolipin, aCL) 抗體與狼瘡抗凝血因子 (lupus anticoagulant, LA)。

治療策略

根據 2019 年歐洲風濕病醫學會提出的建議，APS 的藥物治療重點為抗血小板 (aspirin) 與抗凝劑 (warfarin 或 heparin/低分子量肝素 (Low molecular weight heparin, LMWH)) 之使用，治療選擇需根據病人 aPL 風險分層與臨床病程而定 (表 3)。而預防及治療原則可參考表 4，是否用藥取決於個體

的 aPL 風險高低評估結果。[1]

對於尚未出現症狀但屬高風險的 aPL 攜帶者 (非 APS)，無論有無懷孕，都建議每日使用低劑量 aspirin 75-100 毫克作為預防性治療。若為靜脈血栓型 APS 病人，warfarin 仍為首選藥物，國際標準化比值 (international normalized ratio, INR) 目標值控制 2-3 之間。若靜脈血栓復發，可考慮併用低劑量 aspirin，評估出血風險後調高 INR 目標值至 3-4，或是將抗凝血藥物改為低分子量肝素 (LMWH)。對於動脈血栓型 APS 病人則需合併 warfarin 與低劑量 aspirin 使用，依病人血栓及出血風險評估設定 INR 目標值 2-3 或 3-4。若動脈血栓復發，則治療方向與復發靜脈血栓相同，另可考慮額外加上 hydroxychloroquine 或 statins 類降血脂藥物作為輔助治療。[1]

針對流產或早產型 APS，若病人無血栓病史則懷孕前開始使用低劑量 aspirin 作為預防性治療，懷孕後則建議合併低劑量 aspirin

表 3. 中-高效價 aPL 效價與高低風險 aPL 型態之定義[1]

中-高效價

血清或血漿中 IgG 和/或 IgM 同種型的抗心磷脂 (anticardiolipin, aCL) 抗體以效價 >40 IgG 磷脂 (GPL) 單位或 >40 IgM 磷脂 (MPL) 單位，或 $>$ 第 99 個百分位數存在，通過標準化 ELISA 測量。血清或血漿中 IgG 和/或 IgM 同種型的抗 B2 糖蛋白 1 (anti-B2 glycoprotein I) 抗體的效價 $>$ 第 99 個百分位數存在，通過標準化 ELISA 測量

高風險 High-risk aPL profile

存在 (至少相隔 12 週測得 2 次或更多次) 狼瘡抗凝血因子 (lupus anticoagulant, LA) (根據 ISTH guidelines 測量)，或雙重 (狼瘡抗凝血因子、抗心磷脂抗體或抗 B2 糖蛋白) 抗體的任意組合) 或三重 (所有三種亞型) aPL 陽性，或持續存在高 aPL 效價

低風險 Low-risk aPL profile

單獨的抗心磷脂 (aCL) 或抗 B2 糖蛋白 I (anti-B2 glycoprotein I) 抗體以低-中等效價存在，尤其是暫時陽性時

與 heparin (LMWH or UFH)。雖 LMWH 可皮下注射且不須監測 aPTT，然而因目前健保尚未給付，因此需自費治療。此合併使用策略建議使用直到產後 6 週，以預防產婦血栓風險 (圖 3)。對於此使用策略已經進行治療卻仍復發懷孕併發症者，建議提高 heparin (LMWH or UFH) 至治療劑量，考慮加上 hydroxychloroquine，或是在第一孕期時加入低劑量的 prednisolone 進行治療，甚至也可考慮注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG)。對於有血栓型 APS 病史且懷孕的女性，建議使用低劑量 aspirin 合併治療劑量 heparin (LMWH or UFH)。由於 warfarin 會致畸胎 (尤其 6-12 週時)，建議在懷孕 6 週內將 warfarin 轉換為 heparin (LMWH or UFH) 繼續治療 (圖 4)。

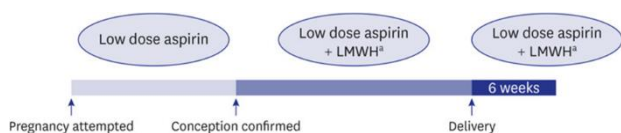


圖 3. 流產或早產型 APS 反覆流產的治療流程圖[9]

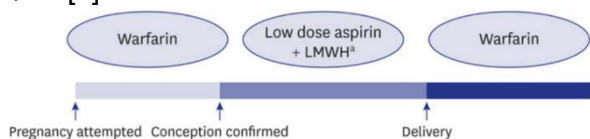


圖 4. 血栓 APS 合併反覆流產的治療流程圖[9]

在極少數難治型流產或早產型 APS 個案中，也有研究使用抗 TNF- α 單株抗體如 adalimumab 與 certolizumab，結果顯示約 70% 病人最終成功分娩，但目前仍僅限於小規模研究 (如 18 個病例) [10]。目前也有 certolizumab 用於治療流產或早產型 APS 的臨床試驗 (IMPACT: ClinicalTrials.gov Identifier:

NCT03152058) 正在進行中[11]。未來還需更多的臨床試驗來確立 anti-TNF- α 單株抗體對於流產或早產型 APS 的療效與安全性。

針對災難性 APS，第一線治療包括 glucocorticoids、heparin、血漿置換 (plasma exchange) 合併治療，或合併靜脈注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 治療，相較於單一藥物使用能明顯提升生存率。而針對難治型的個案可考慮進一步使用單株抗體 rituximab (清除 B 細胞) 或 eculizumab (抑制補體活化) 治療。除了治療之外，需積極處理相關誘發因子，例如感染、壞疽、惡性腫瘤，以防惡化病情。

結論

抗磷脂質症候群是一種影響體內免疫系統與凝血功能的疾病，盛行率相對較低，因此難以進行大型研究，目前僅有一些治療建議，尚未建立明確的治療指引。隨著醫學進步，近年來已有越來越多生物製劑應用於 APS 的治療，除了前文提到用於治療災難性 APS 的單株抗體，近期也開始有 anti-TNF- α 單株抗體用於治療流產或早產型 APS 與難治型 APS 的相關研究出現[10,11]，但仍需更多的臨床試驗來確立 anti-TNF- α 單株抗體在治療流產或早產型 APS 的角色。對藥師而言，其專業角色不僅包括抗凝劑劑量監控與藥物交互作用管理，更涵蓋懷孕期用藥諮詢、生物製劑評估與衛教等層面。隨著免疫學與藥物治療進展，臨床藥師應持續精進 APS 相關知識，積極參與個別化用藥決策，協助病人獲得更精準與安全的治療。

表 4. EULAR recommendations for the prevention and management of APS in adults [1]

歐洲風濕病醫學會 (EULAR) 對於成人抗磷脂質症候群 (APS) 的預防與管理建議

總體原則

1. 風險分層：對於抗磷脂抗體 (aPL) 陽性者，應評估是否具備高風險 aPL 特徵 (例如多重抗體陽性、狼瘡抗凝血因子 (lupus anticoagulant) 存在或持續存在高效價的 aPL)；是否有血栓、流產或早產型 APS 病史，是否合併其他系統性自體免疫疾病 (例如全身性紅斑狼瘡) 以及傳統心血管風險因子。
2. 一般措施：所有 aPL 陽性者，特別是高風險者，應進行心血管風險因子篩檢與嚴格控制 (例如戒菸、控制高血壓、血脂異常與糖尿病，並定期運動)；在高風險情況下 (例如手術、住院、長期臥床及產後期) 應使用低分子量肝素 (LMWH) 預防靜脈血栓。
3. 病人教育與諮詢：包括治療順從性、服用 Vitamin K antagonists (VKA) 後國際標準化比值 (INR) 的監測、接受口服抗凝劑者的術前橋接治療、口服避孕藥的使用、懷孕與產後期間、停經後荷爾蒙治療，以及生活方式建議 (飲食、運動)。

預防及治療建議

敘述，Loe*/GoR†

LoA(0-10)‡

aPL 陽性的初級血栓預防

1. 無症狀高風險 aPL 攜帶者 (尚未符合血栓或流產或早產型 APS 的分類標準)，不論有無傳統風險因子：建議每日服用低劑量 aspirin (low dose aspirin, LDA) 75-100 毫克作為預防性治療 (2a/B)。
2. 全身性紅斑狼瘡病人且無血栓或流產或早產型 APS 病史
 - A. 高風險 aPL 攜帶者：建議每日服用低劑量 aspirin (2a/B)。
 - B. 低風險 aPL 攜帶者：可能可以考慮每日服用低劑量 aspirin (2b/C)。
3. 非懷孕女性且僅有流產或早產型 APS 病史 (不論是否為全身性紅斑狼瘡病人)，經由風險利益評估後，建議每日預防性服用低劑量 aspirin (2b/B)。

APS 的次級血栓預防

4. 初次靜脈血栓的 APS 病人：9.9 (0.3)
 - A. 建議以 Vitamin K antagonists (VKA) 治療，目標 INR 值 2-3 (1b/B)。
 - B. 三重 aPL 陽性病人不建議使用 rivaroxaban，因為復發事件的風險較高 (1b/B)。對於儘管很好地依從 VKA 治療但仍無法達到目標 INR 的病人或有 VKA 禁忌症 (例如對 VKA 過敏或不耐受) 的病人，可以考慮使用 Direct oral anticoagulant (DOAC) (5/D)。
 - C. 對於不明原因的首次靜脈血栓病人，應長期持續抗凝血治療 (2b/B)。
 - D. 對於知道原因的首次靜脈血栓病人 (非 APS 病人)，治療期間長短應按照國際指引的建議 (5/D)。對於持續處於 aPL 高風險或有其他復發風險因子的病人，可考慮延長抗凝血治療 (5/D)。
5. 儘管接受了 VKA 治療且目標 INR 值 2-3，仍靜脈血栓復發的 APS 病人：9.6 (0.8)
 - A. 應考慮進行 VKA 治療順從性的調查和教育，並定期進行 INR 監測 (5/D)。
 - B. 如果已達到目標 INR 值 2-3，可考慮併用低劑量 aspirin，將 INR 目標值提高至 3-4 或改用低分子量肝素 (LMWH) (4-5/D)。
6. 初次動脈血栓的 APS 病人：9.4 (0.8)
 - A. 建議使用 VKA 治療，而非僅使用低劑量 aspirin 治療 (2b/C)。
 - B. 考量個體的出血和血栓復發風險，建議使用 VKA 治療，目標 INR 值 2-3 或 3-4 (1b/B)。也可考慮採用 VKA (目標 INR 值 2-3) 合併低劑量 aspirin 治療 (4/C)。
 - C. rivaroxaban 不應用於三重 aPL 陽性和動脈事件的病人 (1b/B)。根據目前的證據，不建議確診 APS 和有動脈事件的病人使用 DOAC，因為血栓復發的風險很高 (5/D)。

7. 對於接受 VKA 充分治療後仍動脈血栓復發的病人，在評估其他潛在原因後，可考慮將 INR 目標值提高至 3-4，併用低劑量 aspirin 或改用低分子量肝素（LMWH）（4-5/D）。

流產或早產型 APS

8. 對於具有高風險 aPL 特徵但沒有血栓或懷孕併發症病史（不論是否為全身性紅斑狼瘡病人），應考慮在懷孕期間使用低分子量 aspirin（每日 75-100 毫克）治療（5/D）。
9. 對於僅有流產或早產型 APS 病史（無過往血栓事件）的女性，無論是否患有全身性紅斑狼瘡：
- A. 有 3 次以上懷孕 10 週內反覆流產史，以及曾胎兒流失（懷孕第 10 週以上），建議在懷孕期間使用低劑量 aspirin 和預防劑量的 heparin 合併治療（2b/B）。
- B. 因子癰或嚴重子癰前症或因胎盤功能不全的已知特徵而有於懷孕 34 週前分娩的病史，根據個人風險狀況評估，建議預防性使用低劑量 aspirin 或低劑量 aspirin 合併預防劑量的 heparin 治療（2b/B）。
- C. 對於臨床上「非符合分類標準」的流產或早產型 APS，例如存在兩次懷孕 10 週以內反覆自發性的流產，抑或因嚴重子癰前症或子癰症導致懷孕 34 週以上分娩，可依個人風險狀況評估考慮單獨使用低劑量 aspirin 治療或與 heparin 合併治療（4/D）。
- D. 對於懷孕期間使用預防劑量 heparin 治療的流產或早產型 APS 病人，應考慮在分娩後持續投予 6 週預防劑量的 heparin，以降低產婦血栓的風險（4/C）。

10. 在符合「分類標準」流產或早產型 APS 的女性中，儘管採用低劑量 aspirin 和預防劑量的 heparin 合併治療，仍復發懷孕併發症的病人，可考慮增加 heparin 劑量至治療劑

量（5/D）或併用 hydroxychloroquine（HCQ）（4/D）或在懷孕早期使用低劑量 prednisolone（4/D）。在高度選擇性病例中，可能可以考慮靜脈注射免疫球蛋白（5/D）。

11. 對於有血栓型 APS 病史的女性，在懷孕期間建議採用低劑量 aspirin 和治療劑量的 heparin 合併治療（4/C）。

災難性 APS（CAPS）

- 12.A. 對所有 aPL 陽性個體建議儘早使用抗感染藥物，及時治療感染，並儘量減少血栓型 APS 病人抗凝血治療中斷或過低的 INR 值，有助於預防 CAPS 的發展（4/D）。
- B. 對於 CAPS 病人的第一線治療，建議合併 glucocorticoids、heparin 與血漿置換或靜脈注射免疫球蛋白治療，而非單一藥物或其他療法的組合。此外，任何觸發因素（例如感染、壞疽或惡性腫瘤）應予以相應治療（5/D）。

對於難治型 CAPS 病人，可以考慮用 B 細胞清除（例如 rituximab）或補體抑制（例如 eculizumab）治療（4/D）。

備註：

*Level of evidence（LoE）證據等級

†Grade of recommendation（GoR）建議等級

‡Level of agreement（LoA）一致程度：「LoA」欄中的數字表示工作小組成員對建議的一致程度的平均值及標準差（括號中所示）。評分量表 0-10 分（0：完全不同意；10：完全同意）

參考文獻

1. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Annals of the Rheumatic Diseases*

- 2019;78:1296-1304.
2. Bustamante JG, Goyal A, Rout P, et al. Antiphospholipid Syndrome. [Updated 2024 May 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430980/>
 3. Yao WC, Leong KH, Chiu LT, et al. The trends in the incidence and thrombosis-related comorbidities of antiphospholipid syndrome: a 14-year nationwide population-based study. *Thromb J*. 2022;20(1):50. Published 2022 Sep 1.
 4. Grygiel-Górniak, B., & Mazurkiewicz, Ł. (2023). Positive antiphospholipid antibodies: observation or treatment? *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 56(2), 301–314.
 5. Meroni, P., Borghi, M., Raschi, E. et al. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol* 7, 330–339 (2011).
 6. Meroni, P.L., Borghi, M.O., Grossi, C. et al. Obstetric and vascular antiphospholipid syndrome: same antibodies but different diseases?. *Nat Rev Rheumatol* 14, 433–440 (2018).
 7. Abdel-Wahab, N., Lopez-Olivo, M. A., Pinto-Patarroyo, G. P., & Suarez-Almazor, M. E. (2016). Systematic review of case reports of antiphospholipid syndrome following infection. *Lupus*, 25(14), 1520–1531.
 8. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306.
 9. Lee EE, Jun JK, Lee EB. Management of Women with Antiphospholipid Antibodies or Antiphospholipid Syndrome during Pregnancy. *J Korean Med Sci*. 2021;36(4):e24.
 10. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Llurba E, Gris JM. Treatment of refractory poor aPL-related obstetric outcomes with TNF-alpha blockers: Maternal-fetal outcomes in a series of 18 cases. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(2):314-318.
 11. Cohen H, Cuadrado MJ, Erkan D, et al. 16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Treatment Trends. *Lupus*. 2020;29(12):1571-1593.

 新藥介紹

Pitolisant (Wakix[®])

陳佑甜 藥師

前言

發作性嗜睡症(Narcolepsy)是一種罕見但嚴重的中樞神經系統疾病，主要特徵為白天過度嗜睡(Excessive Daytime Sleepiness, EDS)與猝倒症(Cataplexy)，亦可能伴隨睡眠癱瘓、入睡幻覺與夜間睡眠片段化等症狀，顯著影響病人的日常功能與心理健康。依致病機轉可區分為第一型與第二型，其中第一型與下視丘區 orexin(又稱 hypocretin)神經元大量喪失相關，使清醒相關的神經傳導物質活性下降(如組織胺、正腎上腺素、多巴胺等)，並導致 REM 睡眠進入清醒狀態，形成猝倒、睡眠癱瘓及幻覺等症狀(圖一)。[2]在這些類似快速動眼期(REM sleep)的狀態中，最具代表性也最戲劇化的表現是猝倒症(cataplexy)，通常由強烈情緒所誘發，病人在意識清醒下發生肌肉癱瘓，尤其以歡笑、驚訝、興奮等正向情緒最為常見(圖二)。[2]

雖然病因尚未完全釐清，目前認為可能與遺傳背景與免疫活化(如病毒感染)導致之自體免疫反應有關。在藥物治療方面，傳統藥物使用中樞神經興奮劑，如 modafinil、methylphenidate 與 dextroamphetamine 可促進清醒，其主要作用為抑制多巴胺再吸收，

但因其作用於多巴胺系統，具有成癮性與心血管潛在風險，限制其長期在臨床上的應用。

Pitolisant (Wakix[®]) 為首個針對組織胺 H3 受體作用之新型藥物，於 2016 年在歐盟、2019 年於美國取得核准，2021 年獲台灣衛生福利部核發許可證。核准適應症包括：(1) 治療 6 歲以上猝睡症(伴隨或未伴隨猝倒現象)的病人。；(2) 改善患有阻塞性睡眠呼吸中止症(obstructive sleep apnea, OSA)之成人病人的覺醒狀態並減少日間過度嗜睡(EDS)，與日間嗜睡。這些病人的 EDS 無法透過如持續性呼吸道正壓(CPAP)等 OSA 主要治療方式，而得到令人滿意的治療成果或對其無法耐受。[3]

作用機轉與藥理特性

Pitolisant 是一種新型中樞神經作用藥物，為組織胺 H3 受體的拮抗劑 / 反向促效劑(histamine-3 (H3) receptor antagonist/inverse agonist)，主要透過抑制 H3 自體受體(autoreceptor)活性，使突觸前組織胺釋放增加，進而間接促進多巴胺、去甲腎上腺素與乙醯膽鹼等覺醒相關神經傳導物質之活性。

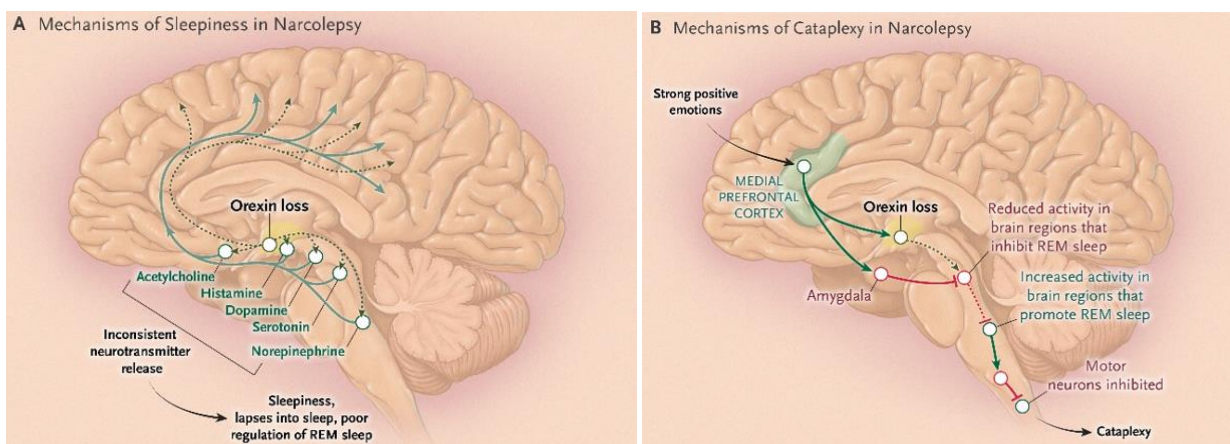


圖 1. Neurobiologic Mechanisms of Narcolepsy.[2]

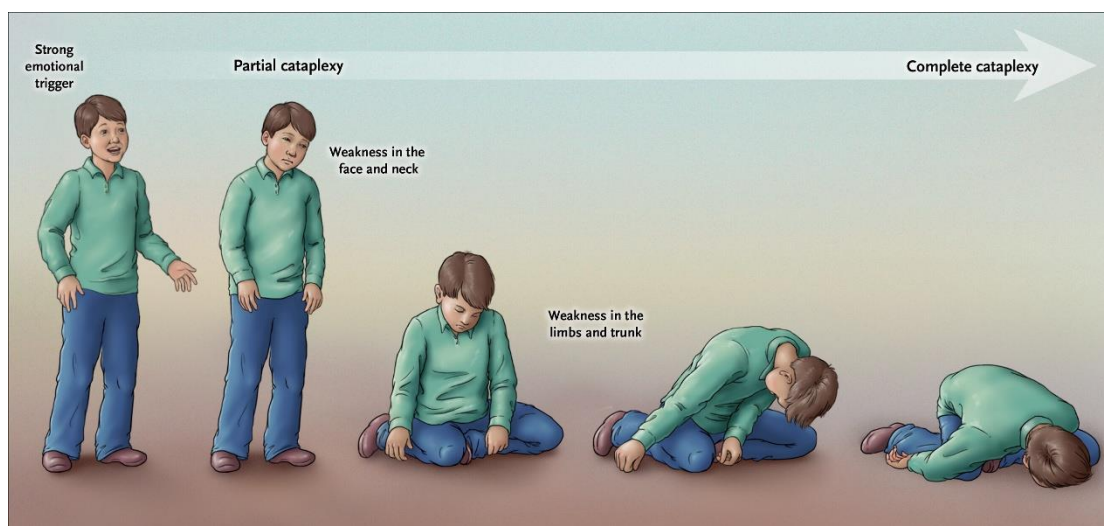


圖 2. Cataplexy.[2]

這種間接調節的作用機轉，使 Pitolisant 能有效提升清醒狀態，同時不會直接刺激多巴胺系統，因此不像傳統中樞興奮劑（如安非他命類藥物）具有成癮風險。此外，Pitolisant 不影響 GABA 或苯二氮平類受體，也未與其他典型神經調節藥物有明顯交互作用，顯示其在神經調控方面具有相對選擇性與安全性。

藥物動力學

1. 吸收：口服生體可用率（約 90%），服藥後約 3 小時達血中最高濃度（Tmax），不受

食物影響，故可隨餐或空腹服用。

2. 分布：其分布體積大，血漿蛋白結合率超過 90%，且可穿越血腦障壁，有效作用於中樞組織胺系統。
3. 代謝：主要經 CYP3A4 與 CYP2D6 代謝，後者具遺傳多型性，poor metabolizers 之暴露量顯著上升，應審慎調整劑量。
4. 排除：主要經腎臟排出，腎功能不全者使用前應評估是否需劑量調整。

整體而言，其藥動學特性不僅支持穩定長效的中樞活性，也符合慢性嗜睡治療所需之藥效持續性。

臨床試驗

在針對發作性嗜睡症合併猝倒的隨機、雙盲、安慰劑對照臨床試驗中 ($n=106$)，pitolisant 治療 7 週後可使猝倒次數下降 75%，顯著優於安慰劑組 (38%， $p<0.0001$)。此外，pitolisant 在其他評估嗜睡程度的指標中也展現優勢，包括 Epworth Sleepiness Scale (ESS) 平均下降 5.4 分、maintenance of wakefulness test (MWT) 時間顯著延長，以及改善入睡幻覺與日間警醒程度。副作用發生率為 28%，以失眠、頭痛與噁心為主，未見嚴重安全性事件。[4]

針對阻塞性睡眠呼吸中止症 (OSA) 合併嗜睡的病人之 HAROSA I 與 II 試驗亦顯示 pitolisant 在使用 CPAP 仍有殘留嗜睡 (HAROSA I) 或無法耐受 CPAP (HAROSA II) 者均具療效，ESS 分數分別下降 2.6 與 2.8 分 ($p<0.001$)，並伴隨疲勞與生活品質改善。心血管安全性良好，未觀察到明顯血壓或心率上升。[5-6]

劑量與用法

Pitolisant 提供 4.45 mg 與 17.8 mg 錠劑兩種劑型。一般建議使用至少 4 ~ 8 週以評估療效後進行個別化劑量設定。治療採「逐步增量」策略以減少副作用並個別化調整：

1. 猝睡症

於成人起始劑量為 8.9 mg (每日一次)，第 2 週調增至 17.8 mg；若耐受良好，第 3 週可提升至最大劑量 35.6 mg (即每日兩顆 17.8 mg 錠)；兒童起始劑量為 4.45 mg (每

日一次)，第 2 週將劑量增加至每日 8.9 mg，第 3 週進一步增加至每日 17.8 mg。體重大於或等於 40 公斤者，第 4 週可考慮進一步調整至每日 35.6 mg。

2. 阻塞性睡眠呼吸中止

Wakix 應以最低有效劑量開始治療，根據病人對藥物的反應和耐受性調整劑量，每日劑量不超過 18mg。起始以每日 4.5mg (4.5mg 一粒)。第 2 週劑量可以增加至每日 9mg (4.5mg 兩粒)。第 3 週劑量可以增加至每日最大劑量 17.8mg (17.8mg 一粒)。

3. 腎功能不全

嚴重腎功能不全 ($eGFR<15$ mL/min/1.73 m²) 應避免使用。

4. 肝功能中度損害病人 (Child-Pugh B)：

應考慮起始劑量減半，劑量調整週期延長至 14 天。

不良反應與注意事項

Pitolisant 的整體耐受性良好，與中樞興奮劑不同，較無成癮性或戒斷性嗜睡的風險。常見不良反應包括失眠、頭痛、噁心、焦慮與肌肉痠痛，通常為輕度且可逆。部分病人可能出現 QTc 間期延長，尤其與 QT 延長藥物 (如抗生素或抗精神病藥) 併用時應監測心電圖。亦應避免與 CYP3A4 誘導劑 (如 rifampin) 或 CYP2D6 強效抑制劑 (如 fluoxetine) 併用，以免影響藥物濃度。老年人、有精神病史或癲癇病史者應審慎使用。

結論

作為首個針對組織胺 H3 受體的臨床核

准藥物，已在改善發作性嗜睡症與 OSA 合併嗜睡方面展現穩定療效與良好安全性。其非興奮劑機轉、無成癮性、並非管制藥品等特性，使其成為臨床治療中樞神經興奮劑替代品的重要選擇。對於 OSA 無法耐受 C-PAP、合併心血管風險，或需要長期穩定控制嗜睡

症狀的病人而言，Pitolisant 提供一項安全且具實證支持的治療方案。針對以白天嗜睡與猝倒症為主要症狀表現的病人，Pitolisant 不僅有助於症狀改善，更能有效提升生活品質與日常功能表現。

參考文獻

1. Jennifer L. Marsella MD; Zbigniew Fedorowicz PhD, MSc, DPH, BDS, LDSRCS; Terence K. Trow MD, FACP, FCCP. Narcolepsy. Dynamed.
2. Scammell Thomas E. Narcolepsy. N Engl J Med 2015;373:2654-2662
3. 衛生福利部食品藥物管理署 Wakix®仿單
4. Safety and efficacy of pitolisant on cataplexy in patients with narcolepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2017 Mar;16(3):200-207.
5. JL Pépin et al. Pitolisant for Residual Excessive Daytime Sleepiness in OSA patients Adhering to CPAP: a Randomized Trial. CHEST 2021; 159(4):1598-1609
6. Y Dauvilliers et al. Pitolisant for Daytime Sleepiness in Patients with Obstructive Sleep Apnea Who Refuse Continuous Positive Airway Pressure Treatment: A Randomized Trial. Am J Respir Crit Care Med Vol 201, Iss 9, pp 1135-1145, May 1, 2020



用藥安全資訊

鄭景耀 藥師

一、Medroxyprogesterone acetate 高劑量使用將增加罹患腦膜瘤之風險[1]

歐洲醫藥管理局 (EMA) 之藥品安全監視風險評估委員會 (PRAC) 針對持續使用 medroxyprogesterone acetate 高劑量 (注射劑型和 ≥ 100 mg 的口服錠劑) 數年的病人將增加罹患腦膜瘤之風險，建議採取新的風險管控措施。醫療人員應注意事項：1. 使用高劑量 medroxyprogesterone acetate 於具有腦膜瘤或有腦膜瘤病史的病人時，應審慎評估用藥的風險及效益。2. 對於正在使用高劑量 medroxyprogesterone acetate 的病人，請：

1. 監測病人是否出現腦膜瘤相關症狀，如：視力變化、聽力減退或耳鳴、嗅覺喪失、頭痛、記憶力減退、癲癇發作及手腳無力等；若病人於用藥期間被診斷出具有腦膜瘤，非用於腫瘤治療者，建議停止使用；用於腫瘤治療者，應重新評估病人用藥之風險及效益。
2. 指導病人若於用藥期間發生腦膜瘤相關症狀，應立即尋求醫療協助。

二、Ketorolac 成分注射劑型藥品導致昏厥、過敏性休克[2]

全國藥物不良反應通報中心接獲疑似使用含 ketorolac 成分注射劑型藥品導致昏厥 (syncope)、過敏性休克等嚴重不良反應通報。醫療人員應注意事項：

1. 含 ketorolac 成分注射劑型藥品之適應症為「短期 (≤ 5 天) 使用於緩解無法口服病人之中重度急性疼痛，通常使用於手術後」，ketorolac 不可用於退燒，且禁止使用於產科相關止痛。
2. 國內曾接獲數例疑似使用含 ketorolac 成分注射劑型藥品而昏厥、過敏性休克等嚴重不良反應之通報案例，甚至導致死亡之案例。另有多件通報案例為具有口服能力之病人，為仿單核准適應症外的使用情形。
3. 建議使用含 ketorolac 成分注射劑型藥品時，應有人監控病人是否有不良反應發生，並備有急救設備。另請病人於注射單位或附近留觀至少 30 分鐘。
4. 處方 NSAIDs 之注射劑型藥品時宜謹慎評估用藥風險與效益。

三、 Metronidazole 使用於柯凱因氏症候群 (Cockayne syndrome) 病人，可能會產生嚴重肝毒性或急性肝衰竭[3]

瑞士醫藥管理局 (Swissmedic) 發布致醫療人員溝通函，說明 metronidazole 及其他 nitroimidazoles 類成分藥品禁止使用於患有柯凱因氏症候群 (Cockayne syndrome) 的病人，因可能會產生嚴重肝毒性或急性肝衰竭。醫療人員應注意事項：

1. 目前已有多篇柯凱因氏症候群病人在接受全身性 metronidazole 治療後發生嚴重肝毒性/急性肝衰竭的案例報告和文獻，其中包括死亡案例。從這些報告中可發現柯凱因氏症候群病人使用 metronidazole 後發生肝毒性風險機會極高，病程進展迅速且嚴重。
2. 其他 nitroimidazole 類成分藥品因其結構與 metronidazole 相似，應留意柯凱因氏症候群病人用藥時的風險。
3. 考量風險之嚴重性，建議處方 metronidazole 和其他 nitroimidazole 類成分藥品於柯凱因氏症候群病人前，應謹慎評估病人用藥之臨床效益及風險，並在用藥前、治療期間及結束後，持續監測肝功能，直至肝功能恢復至正常範圍或基準值。若用藥期間病人的肝功能數值檢測結果顯著升高，建議應評估是否停藥。
4. 應建議柯凱因氏症候群病人及其照護者，若用藥後出現任何可能與肝損傷相關的症狀或徵象，應立即尋求醫療協助。

四、 Ascorbic acid 高劑量使用導致草酸鹽腎病變及急性腎衰竭[4]

全國藥物不良反應通報中心接獲疑似因使用高劑量 ascorbic acid 導致草酸鹽腎病變及急性腎衰竭之嚴重不良反應通報案例。醫療人員應注意事項：

1. 國內曾接獲長期注射高劑量的 ascorbic acid 引發急性或慢性草酸鹽腎病變之個案報告，嚴重時可能導致腎衰竭。
2. 具有腎臟疾病、草酸鹽腎結石病史、年長者及 2 歲以下兒童為發生草酸鹽腎病變之高風險族群，處方 ascorbic acid 前應謹慎評估病人用藥的風險效益，並監測此類有較高風險病人之腎功能。若病人發生草酸鹽腎病變，應評估停止 ascorbic acid 治療。
3. Ascorbic acid 作為癌症輔助治療、緩解癌症相關疲倦之療效尚未確立，尚需處方高劑量的 ascorbic acid，應審慎評估用藥之風險及效益，並告知病人可能的草酸鹽腎結石風險，及監控其腎功能。

五、 Methotrexate 成分藥品導致腎功能不全病人 (包括血液透析及腹膜透析者) 全血球低下、毒性表皮壞死溶解症等嚴重不良反應[5]

全國藥物不良反應通報中心接獲疑似腎功能不全病人 (包括血液透析及腹膜透析者) 使用含 methotrexate 成分藥品導致全血球低下、毒性表皮壞死溶解症等嚴重不良反應通報案例。醫療人員應注意事項：

1. 腎功能不全之病人使用 methotrexate 時，

可能因排除半衰期延長導致 methotrexate 及其活性代謝物在病人體內蓄積，引起嚴重並可能危及生命之不良反應，包括骨髓抑制、胃腸道毒性與嚴重皮膚不良反應等。

2. 嚴重腎功能不全 $\text{CrCl} < 10 \text{ mL/min}$ 之病人禁止使用 methotrexate。一般血液透析及腹膜透析無法促進排除 methotrexate。

處方 methotrexate 於腎功能不全之病人時，應依照病人之肌肝酸清除率調整劑量，並密切監控病人的腎功能、治療反應及副作用/不良反應。

六、Daptomycin 導致橫紋肌溶解症[6]

全國藥物不良反應通報中心接獲數例疑似使用 daptomycin 導致橫紋肌溶解症之嚴重不良反應通報案例，其中包含腎功能不全及/或長期併用 HMG-CoA 還原酶抑制劑之病人。醫療人員應注意事項：

1. 使用 daptomycin 治療期間併用 HMG-CoA 還原酶抑制劑可能增加發生橫紋肌溶解症的風險。臨床治療應依個別病人之心血管風險評估使用 daptomycin 期間是否需暫時停用 HMG-CoA 還原酶抑制劑。
2. 病人使用 daptomycin 治療期間應每周監測 CPK 值並監測是否發生肌肉病變徵兆，如肌肉疼痛和無力（特別是在遠端肢體）或者出現茶色尿。對於先前接受過或目前合併使用 HMG-CoA 還原酶抑制劑之病人及使用 daptomycin 治療期間 CPK 值上升者，應更頻繁監測。
3. 腎功能不全之病人於使用 daptomycin

治療期間應依其腎功能調整劑量與頻次，並應較每周一次更頻繁地監測腎功能及 CPK 值。

4. 當病人使用 daptomycin 期間出現無法解釋的肌肉病變症狀伴隨 CPK 值升高（大於 5 倍正常值上限），以及病人無症狀但 CPK 值大幅升高時（大於 10 倍正常值上限），應停止給予 daptomycin。
5. 應告知病人使用 daptomycin 可能發生的橫紋肌溶解症風險，並提醒病人若出現相關徵兆和症狀時，需立即尋求醫療協助。

七、術後使用緩釋劑型鴉片類藥品可能增加病人發生「術後持續性的鴉片使用」及「通氣障礙」之風險[7]

英國醫藥品管理局（Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA）於 114 年 3 月 12 日發布資訊，說明已移除緩釋劑型之 morphine 及 oxycodone 治療術後疼痛之適應症，就其他緩釋劑型之鴉片類藥品成分則不建議用於緩解急性術後疼痛。醫療人員應注意事項：

1. 術後疼痛通常為短期的急性疼痛，若有需要使用到鴉片類藥品緩解，建議優先考慮「速放劑型（immediate release）」，因術後使用「緩釋劑型」的鴉片類藥品緩解疼痛，可能增加病人發生「術後持續性的鴉片使用（PPOU）」及「通氣障礙（OIVI）」的風險，症狀表現為依賴、嚴重的呼吸抑制、鎮靜及上呼吸道阻塞。
2. 發生前述 2 項風險的高危險族群包含呼吸功

能受損、患有呼吸系統疾病、神經系統疾病、腎功能不全、心血管疾病、同時使用中樞神經系統抑制劑、65 歲以上、對鴉片類藥品有耐受性及術前使用鴉片類藥品者。處方鴉片類藥品予該等族群前，請謹慎評估其風險效益。

3. 在手術前，請先與病人討論疼痛控制計畫。若經評估須使用緩釋劑型之鴉片類藥品，請向病人說明用藥風險，包含依賴性、呼吸抑制及鎮靜等，於用藥期間建議監測病人的鎮靜及呼吸狀況。
4. 若病人於出院時仍須使用鴉片類藥品止痛，應依病人疼痛的強度等情況處方最低有效劑量。

八、全身性作用之 fluoroquinolone 及 quinolone 類抗生素藥品具有導致失能及潛在長期性或不可逆嚴重不良反應的風險[8]

因全身性作用之 fluoroquinolone 及 quinolone 類抗生素藥品已知具有導致失能及潛在長期性或不可逆嚴重不良反應的風險，可能影響肌肉骨骼、神經、精神及感官等身體系統，本署經彙集國內、外相關資料及臨床文獻報告進行整體性評估，決議修訂該 2 類藥品仿單之「特殊警語」、「警語及注意事項」及「不良反應」處。醫療人員應注意事項：

1. 全身性作用之 fluoroquinolone 及 quinolone 類抗生素藥品用於治療慢性支氣管炎急性惡化、急性非複雜性膀胱炎、非複雜性泌尿道感染及急性鼻竇炎時，應保留於無其他治療選擇時使用。

2. 全身性作用之 fluoroquinolone 及 quinolone 類藥品具有導致失能及潛在長期性或不可逆嚴重不良反應的風險，主要涉及肌肉骨骼、神經、精神及感官等身體系統，症狀如肌腱炎、肌腱斷裂、肌肉疼痛、肌肉無力、關節疼痛、關節腫脹、周邊神經病變、中樞神經系統相關症狀、自殺意念/想法、睡眠障礙、焦慮、恐慌、混亂或憂鬱等，請指導病人若於用藥後發生相關症狀，應立即尋求醫療協助。
3. 應避免處方全身性作用之 fluoroquinolone 及 quinolone 類藥品於使用此 2 類藥品後曾發生嚴重不良反應者。
4. 全身性作用之 fluoroquinolone 及 quinolone 類藥品應避免與皮質類固醇合併使用，因可能增加肌腱傷害之風險。另老年人、具腎臟疾病或曾進行器官移植者亦為發生相關傷害的高風險族群，處方此 2 類藥品前請審慎評估其臨床效益與風險。

九、氣喘病人過度使用 SABA 類藥品有導致嚴重氣喘發作及死亡率增加之風險[9]

英國醫藥品管理局 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency , MHRA) 提醒氣喘病人過度使用 SABA 類藥品，無論是否併用抗發炎維持療法，皆會有導致嚴重氣喘發作及死亡率增加之風險，不單獨使用吸入型 SABA 類藥品之相關用藥建議已更新於英國仿單及氣喘臨床指引。醫療人員應注意事項：

1. 病人過度使用 SABA 類藥品緩解急性氣喘症狀，無論其氣喘的嚴重程度或是否併用抗

發炎療法，皆會增加其嚴重氣喘惡化、住院及死亡的風險。

2. 對於任何年齡層的氣喘病人，即使其氣喘獲得良好的控制，且很少需要使用緩解型吸入劑，仍建議依個別病人之身體狀況，考慮同時使用抗發炎藥品。
3. 若氣喘病人每週需要使用 SABA 吸入劑超過 2 次，或對該類藥品的使用量有增加的趨勢，建議評估是否需調整病人用藥。

十、Finasteride 和 dutasteride 具自殺意念風險[10]

歐盟藥品安全監視風險評估委員會（PRAC）經評估現有證據後，建議針對 finasteride 和 dutasteride 之自殺意念風險採取風險管控措施。醫療人員應注意事項：

1. 國際上目前曾接獲多數個案使用 finasteride 1mg 錠劑治療雄性禿出現自殺意念。建議應告知病人使用 finasteride 可能發生之不良反應風險，包含情緒低落、抑鬱、自殺意念等，倘用藥期間出現情緒改變，應尋求醫療協助。
2. 曾有部分病人使用 finasteride 1 mg 錠劑後出現性功能障礙，如性慾降低、勃起功能障礙等，其可能與導致情緒改變有關，包含自殺意念。建議應告知病人倘用藥期間出現性功能障礙相關徵象，應尋求醫療協助。
3. 雖目前證據尚不足以確立 dutasteride 和自殺意念風險間的因果關聯，但考量

其作用機轉與 finasteride 相同，建議監測病人使用 dutasteride 治療期間是否發生情緒改變相關症狀。

十一、Cetirizine 或 levocetirizine 口服抗過敏藥品後停藥所引發的罕見但嚴重搔癢風險[11]

美國 FDA 要求對於長期使用口服抗過敏藥品 cetirizine 或 levocetirizine（包含處方和非處方藥品）後停藥所引發的罕見但嚴重搔癢風險加註警語。醫療人員應注意事項：

1. 長期服用抗組織胺藥品 cetirizine 或 levocetirizine 的病人在停藥後可能發生嚴重搔癢。此情形較常見於每天用藥且持續數個月至數年的病人，且個案在用藥前並沒有搔癢的情形。
2. 搔癢會在停藥後的幾天內發生，目前尚未確立有效的治療方式，但多數病人在重新開始服用 cetirizine 或 levocetirizine 後緩解，有些病人重新用藥後再逐漸降低劑量也得到症狀的緩解。
3. 醫療人員於開立處方或指示病人使用 cetirizine 或 levocetirizine 時，尤其預計長期使用時，應告知病人停藥後可能的搔癢風險，並提醒病人在停藥後若發生嚴重搔癢應主動通知醫療人員。

十二、Thiopurine 類藥品，具有罕見的孕期肝內膽汁鬱積症風險[12]

英國醫藥品管理局 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency , MHRA) 於 114 年 5 月 15 日針對 thiopurine 類藥品，包含 azathioprine、mercaptopurine 及 tioguanine (thioguanine)，具有罕見的孕期肝內膽汁鬱積症 (intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP) 風險。醫療人員應注意事項：

1. 孕期肝內膽汁鬱積症曾罕見地被通報與 azathioprine 治療相關。此風險被認為同樣適用於其他 thiopurine 類藥品，包括 mercaptopurine 及 tioguanine。
2. 相對於非藥物誘發之 ICP，在懷孕期間由 thiopurine 類藥品引發之 ICP 可能發生得更早，且可能對 ursodeoxycholic acid 治療沒有反應。停用 thiopurine 類藥品或調降劑量可能有助於改善肝功能。
3. 應告知懷孕病人使用 thiopurine 類藥品可能的 ICP 風險，且對於 ICP 徵象及症狀應保持警覺，並於必要時照會病人的免疫治療處方醫師及肝膽專科醫師討論疑慮。
4. 若病人發生孕期膽汁淤積症，建議進行個人化評估以確認適當的臨床處置，並考量持續用藥或停藥之臨床效益及風險。
5. 對於發生 ICP 的懷孕病人，建議監測其血中膽酸濃度以評估自發性早產(膽酸濃度 $\geq 40 \mu\text{mol/L}$) 或死產 (非空腹血清膽酸濃度 $\geq 100 \mu\text{mol/L}$) 之風險。

十三、 Azithromycin 成分藥品建議新的風險管控措施[13]

歐洲藥品管理局 (EMA) 之人用藥品委員會 (CHMP) 針對全身性作用含 azithromycin 成分藥品建議新的風險管控措施(包含適應症變更)，旨在優化藥品的使用及減少抗生素抗藥性的產生。醫療人員應注意事項：

1. Azithromycin 被世界衛生組織歸類為具較高抗藥性風險之抗生素，應謹慎使用並進行監測。但數據卻顯示近幾年來 azithromycin 的使用量增加，並且全球 azithromycin 的抗藥性情形呈現增加趨勢，其核准適應症相關的病原菌也出現抗藥性。
2. 抗生素的使用應以敏感性試驗的培養結果與臨床操作準則為依據。醫師於臨床處方含 azithromycin 成分藥品前，應謹慎評估病人用藥的臨床效益及風險 (包含抗藥性)。
2. 應告知病人使用 azithromycin 可能的抗藥性風險，並提醒病人務必遵循醫囑用藥及完成抗生素療程。

十四、 Semaglutide 成分藥品可能具非動脈炎性前部缺血性視神經病變風險 [14]

歐盟藥品安全監視風險評估委員會 (PRAC) 經評估後認為含 semaglutide 成分藥品可能具非動脈炎性前部缺血性視神經病變風險 (nonarteritic anterior ischemic optic

neuropathy, NAION¹)。醫療人員應注意事項：

1. 依據國際上大型流行病學研究及臨床試驗數據顯示，使用 **semaglutide** 成分藥品可能增加 **NAION** 之風險。此風險非常罕見 (發生率 < 1/10,000)，且可能導致永久性視力喪失。
2. 處方 **semaglutide** 成分藥品前應謹慎評估病人用藥的臨床效益及風險。另建議應告知病人使用 **semaglutide** 成分藥品可能具 **NAION** 風險，倘於治療期間發生突發性視力喪失或視力迅速惡化，應立即尋求醫療協助。倘病人經診斷為 **NAION**，應停止使用 **semaglutide** 治療。

參考文獻

1. 衛生福利部食品藥物管理署。公告含高劑量 **medroxyprogesterone acetate** 成分藥品安全資訊風險溝通表。2024-10-11
2. 衛生福利部食品藥物管理署。公告含 **ketorolac** 成分注射劑型藥品安全資訊風險溝通表。2025-01-14
3. 衛生福利部食品藥物管理署。公告 **Metronidazole** 及其他 **nitroimidazole** 類成分藥品安全資訊風險溝通表。2025-01-20
4. 衛生福利部食品藥物管理署。公告含 **ascorbic acid** 單方成分注射劑型藥品安全資訊風險溝通表。2025-02-05
5. 衛生福利部食品藥物管理署。公告含 **methotrexate** 成分藥品安全資訊風險溝通表。2025-03-06
6. 衛生福利部食品藥物管理署。公告含 **daptomycin** 成分藥品安全資訊風險溝通表。2025-03-26
7. 衛生福利部食品藥物管理署。公告緩釋劑型之 **opioid** 類藥品安全資訊風險溝通表。2025-04-14
8. 衛生福利部食品藥物管理署。公告全身性作用之 **fluoroquinolone** 及 **quinolone** 類抗生素藥品安全資訊風險溝通表。2025-03-26
9. 衛生福利部食品藥物管理署。公告吸入型短效 **β2-agonist** 類藥品安全資訊風險溝通表。2025-05-27
10. 衛生福利部食品藥物管理署。公告含 **finasteride**、**dutasteride** 成分藥品安全資訊風險溝通表。2025-06-10
11. 衛生福利部食品藥物管理署。公告含 **cetirizine** 及 **levocetirizine** 成分藥品安全資訊風險溝通表。2025-06-16
12. 衛生福利部食品藥物管理署。公告 **thiopurine** 類成分藥品安全資訊風險溝通表。2025-06-16
13. 衛生福利部食品藥物管理署。公告全身性作用之含 **azithromycin** 成分藥品安全資訊風險溝通表。2025-06-18
14. 衛生福利部食品藥物管理署。公告含 **semaglutide** 成分藥品安全資訊風險溝通表。2025-06-30